

POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE EPİDURAL KLONİDİN İLE FENTANİLİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ömer Kurtipek* • Figen Leblebici** • Hatice Adsan** • Mehmet Oral* • Melek Tulunay***

ÖZET

Biz bu çalışmamızda postoperatif ağrı tedavisinde alfa-2-adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin ve fentanil arasındaki analjezik, solunumsal ve hemodinamik etkilerini karşılaştırmayı planladık.

Açık prostatektomi operasyonu geçiren ve ağrı yakınması olan ASA-I ve II grubundan 30 hasta çalışmaya alındı. Epidural anestezi uygulanarak opere edilen hastalar sensitif ve motor bloktan kurtulduktan sonra, 10'ar hastalık 3 gruba ayrıldı. Toplam volüm 10 ml olacak şekilde, epidural kateterden 1.gruba 2mcg/kg klonidin, 2.gruba 1.5mcg/kg fentanil ve 3.gruba plasebo uygulandı.

Hiçbir hastada duyusal, motor veya refleks fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik ile bulantı-kusma, kaşıntı ve solunum depresyonuna rastlanmadı.

Sonuç olarak, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan opioidlerin oluşturdukları yan etkileri gözönüne alındığında, klonidin uygulamasının daha güvenilir bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Postoperatif ağrı tedavisi, Fentanil, Klonidin

SUMMARY

Comparison of Epidural Clonidine An Fentanyl For The Treatment of Postoperative Pain.

In this study, at postoperative pain management, we have planned to investigate and compare the analgesic, respiratory and hemodynamics effects of fentanyl and clonidine which alpha-2-adrenergic receptor agonist.

Thirty patients who, had postoperative pain after open prostatectomy operation were included in the study. All patients were in ASA-I, II. After improving of motor and sensorial effects of epidural anesthesia, patients were divided in three groups. Each group included 10 patients. We have applied 2 mcg/kg Clonidine, 1.5 mcg/kg fentanyl and placebo in total 10 mg dose at first, second and third group respectively.

We have not seen any changes at sensorial, motor and reflex functions. Also we have not seen respiratory depression, vomiting and pruritis. As a conclusion, we suppose that clonidine seems to be safer than opioids which cause much adverse effects at postoperative pain management.

Key words: Postoperative pain management, Fentanyl, Clonidine.

Kronik ağrı tedavisi özellikle son yirmi yılda büyük gelişmeler göstermiştir. Santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde opioid reseptörlerinin varlığının gösterilmesi ve endojen opioid peptitlerin izolasyonu, ağrı ve ağrının modülasyonu ile ilgili çalışmaların hız kazanmasına ve ağrı tedavisinde intraspinal opioidlerin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Güçlü analjezi oluşturmalarına ve ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmalarına karşın kaşıntı, bulantı, kusma, idrar retansiyonu, tolerans gelişmesi ve solunum depresyonu gibi bazı önemli yan etkileri mev-

cuttur. Bu yan etkilerden özellikle solunum depresyonu yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olduğundan, ayaktan gelen hastaların tedavisinde intraspinal opioidlerin kullanımının sınırlandırılmasına yol açmaktadır (1, 2, 3, 4). Santral sinir sisteminde değişik reseptör tiplerine spesifik agonist kombinasyonlarının uygulanmasının nedeni, intraspinal yolla uygulanan klonidin gibi alfa-2 adrenerjik agonistlerin analjezik etki oluşturmalarının ve intraspinal opioidlerin analjezik etkilerini arttırdıklarının saptanmasıdır (5, 6, 7).

* A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanı

** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Araştırma Gör.

*** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Tablo 1. Sedasyon değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi.

SEDASYON DÜZEYİ
0 Sedasyon yok, hasta konuşmayı başlatabilir.
1 Hafif sedasyon, gözler açık, konuşmayı başlatamaz.
2 Gözler kapalı, soru sorulduğunda hemen cevap alınır.
3 Ancak birkaç kez seslenmeye veya dokunmaya cevap alınır.
4 Uyandırılması güçtür, kuvvetli bir uyarı ile uyandırılabilir.

Biz bu plasebo kontrollü çift kör çalışmada postoperatif dönemde kullandığımız epidural klonidin ile fentanil arasındaki analjezik, solunumsal ve hemodinamik etkileri karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma açık prostatektomi operasyonundan sonra orta - şiddetli - çok şiddetli ağrıdan yakınan hastalar üzerinde yapıldı. Çalışma kapsamına ASA I ve II grubuna giren, yaşları 52 ile 67 arasında değişen ve operasyonları için epidural anestezi planlanan 30 erkek hasta alındı.

Hastalar operasyondan 60 dakika önce IM 10 mg. diazepam ve 0,5 mg. atropin ile premedike edildiler. L3 - L4. intervertebral aralıktan epidural aralığa açık damla yöntemi ile kateter yerleştirildikten sonra %2' lik lidokain solüsyonundan 60 mg. test dozu olarak verildi. Epidural anestezi ise 300 mg. % 2' lik lidokain ile sağlandı.

Operasyondan sonra derlenme odasında hastalar sensitif ve motor bloktan kurtulduktan sonra rastgele 10'ar hasta içeren 3 gruba ayrıldı. Epidural kateterden serum fizyolojik ile sulandırılarak total volüm 10 ml. olacak şekilde 1. gruba 2 mcg / kg klonidin, 2. gruba 1,5 mcg / kg fentanil, 3. gruba 10 ml. plasebo verildi.

Postoperatif dönemde epidural kateterden ilaç verilmeden önceki başlangıç ve verildikten sonraki 5, 15 ve 30. dakikalarda ve 1., 2., 3., 4., 5., 6. saatlerde hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızları, solunum sayıları ve oksijen saturasyonları kaydedildi. Visual analog skala (VAS) ile ağrı ölçümleri 5., 15., 30. dakikalarda ve 1., 2., 3., 4., 5., 6. saatlerde hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp hızları, solunum sayıları ve oksijen saturasyonları kaydedildi. Hastalar çalışma sırasında ağrıdan yakındıkları zaman ilave analjezik olarak 1000 mg. metamizol im. yapıldı. Analjezi süresi hesaplanırken epidural kateterden ilacın verilme za-

manı ile ilave analjezik gereksinimi arasındaki süre dikkate alındı.

Çalışma süresince hastalar bulantı, kusma, kaşıntı, motor blok, sensitif blok seviyesi ve sedasyon gibi yan etkiler bakımından da sürekli olarak izlendiler. Ağrı ölçümlerinin yapıldığı tüm periyotlarda sedasyon 5 skor üzerinden değerlendirildi (Tablo 1).

Vital bulguların istatistiksel analizinde grup içi karşılaştırmalarda eşleştirilmiş - t testi ve gruplararası karşılaştırmalarda ise Student- t testi kullanıldı. VAS ve sedasyon değerlerinin istatistiksel analizinde ise çift yönlü varyans analizi (Anova) ve Newman-Keuls testleri kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

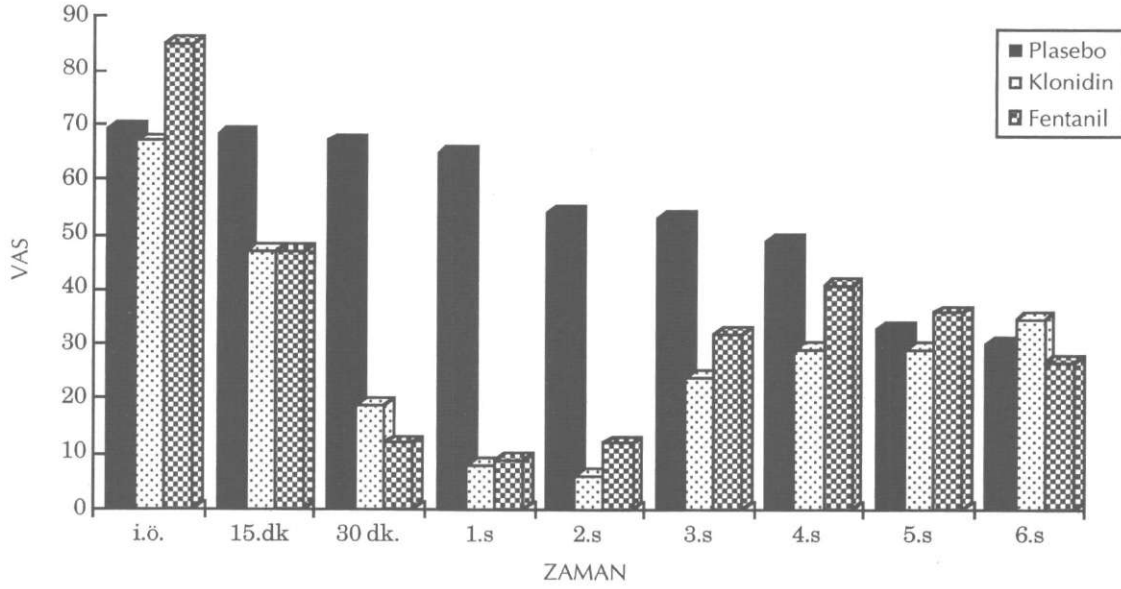
Hastaların demografik özellikleri Tablo 2 de gösterilmiştir. Bu özellikler bakımından her 3 grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Klonidin grubunda VAS ile ölçülen ağrı şiddetinde başlangıç değerine göre 30. dakikada başlayan ve 6. saate kadar devam eden anlamlı bir azalma görüldü. Plasebo grubunda ağrı şiddetinde başlangıç değerine göre sadece 5 ve 6. saatlerde anlamlı bir azalma mevcuttu. Her iki grup karşılaştırıldığında ise 30. dakikada başlayıp 3. saate kadar devam eden anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$). Fentanil grubunda ağrı şiddetinde başlangıç değerine göre 15. dakikada başlayıp 6. saate kadar devam eden anlamlı bir azalma mevcuttu. Fentanil ve plasebo grupları karşılaştırıldığında ise 30. dakikadan 2. saate kadar anlamlı farklılık vardı ($p < 0,05$). Fentanil ve Klonidin arasında fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Şekil 1).

Analjezi sürelerinin değerlendirilmesine gelince, klonidin grubunda analjezi süresi fentanil ve plasebo grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak uzun bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3). Fentanil grubu ise plasebo grubuna göre analjezi süresi bakımından anlamlı olarak uzundu. Altı saat içinde uygulanan toplam ilave analjezik dozu klonidin grubunda me-

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri

	Klonidin (n:10)	Fentanil (n:10)	Plasebo (n:10)
Yaş (yıl)	59.85±3.74	61.88±7.65	59.80±2.87
Cinsiyet	E	E	E
V. Ağırlığı (kg)	70.15±7.89	69.55±11.85	59.80±4.83
Boy (cm)	169.75±5.81	170.11±2.42	170.25±4.08



Şekil 1: Grupların VAS Değerleri.

tamizol 2 g., fentanil grubunda 10 g., plasebo grubunda ise 13 g. bulundu.

Başlangıç sedasyon skorları açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Klonidin grubunda sedasyon skoru başlangıç değerine göre 15. dakikadan 3. saate kadar anlamlı olarak yüksek bulundu. Fentanil grubunda ise sedasyon skorları başlangıç değerine göre anlamlı bir farklılık göstermedi. Her iki grup karşılaştırıldığında ise 15. dakikadan başlayarak 3. saate kadar devam eden anlamlı farklılık mevcuttu. Ayrıca klonidin ve plasebo grupları arasında 30. dakikadan 3. saate kadar anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$) (Şekil 2).

Her üç grubun sistolik ve diyastolik kan basınçlarının başlangıç değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Klonidin grubunda sistolik kan basıncı başlangıç değerine göre 30. dakikadan başlayarak 4. saate kadar anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Fentanil ve plasebo grubunda ise başlangıç değerlerine göre anlamlı farklılık bulunmadı. Her üç grubun karşılaştırılmasında ise klonidin grubu ile plasebo grubu ar-

sında sadece 1. saatte anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Şekil 3). Hiçbir hastada tedaviyi gerektirecek düzeyde bir hipotansiyona rastlanmadı.

Diyastolik kan basıncı değerlerinde klonidin grubunda başlangıca göre 1. saat ve 2. saatte anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Fentanil grubunda ise 15. ve 30. dakikalarda başlangıç değerine göre anlamlı azalma bulundu. Gruplar arası karşılaştırmada ise sadece klonidin grubu ile plasebo grubu arasında 1. saatte anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4).

Nabız değerleri karşılaştırılmasında grup içi değerlendirmelerde anlamlı fark bulunmazken, sadece 1. saatte klonidin grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Şekil 5).

Her üç grupta solunum sayıları, SaO₂ değerleri ile tüm periyotlarda bu parametrelerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık görülmedi. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların hiçbirisinde duysal, motor veya refleks fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik ile bulantı, kusma, kaşıntı ve solunum depresyonuna rastlanmadı.

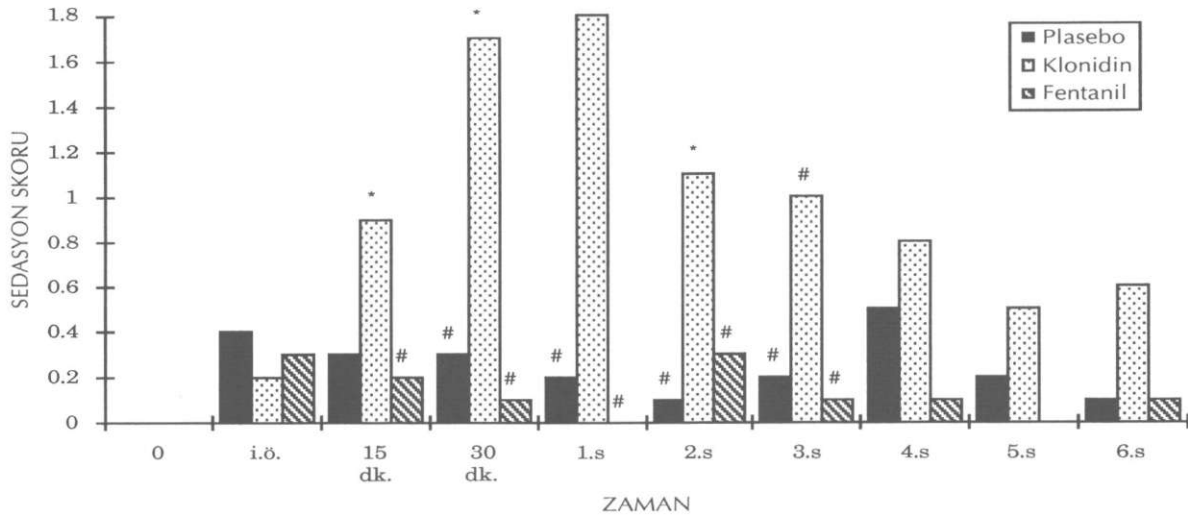
Tablo 3. Gruplara ait analjezi süresi

ANALJEZİ SÜRELERİ (dk)	
KLONİDİN	381.33 ± 63.16 *
FENTANİL	200.71 ± 27.98 +
PLASEBO	134.87 ± 50.23

* Diğer iki grup ile karşılaştırıldığında, + Plasebo ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$)

TARTIŞMA

Klonidin gibi nöroaksiyel alfa 2 agonistlerin nalokson ile ortadan kaldırılamayan antinoseptif etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. Muhtemelen spinal kordda inisi noradrenerjik yolu etkileyerek ve spinal kordun dorsal boynuzundaki alfa 2 adrenerjik reseptörlere bağlanıp P maddesinin salı-



Şekil 2: Grupların Sedasyon skorları.

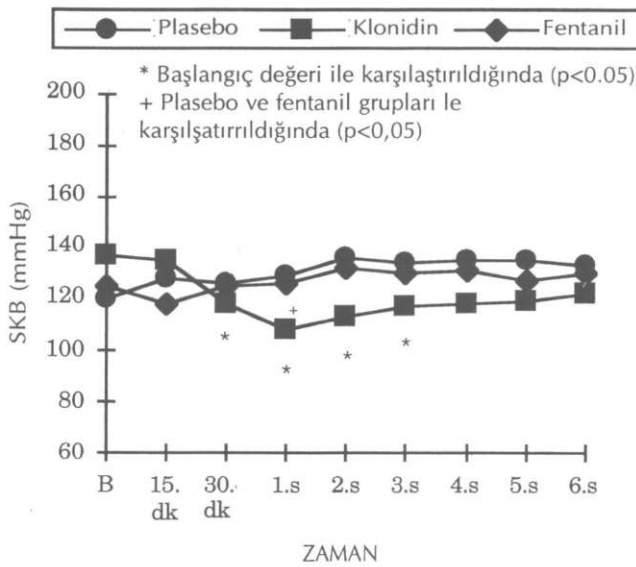
nımını inhibe ederek opioidlerden farklı bir mekanizma ile analjezi oluşturdukları düşünülmektedir (8).

Klonidin opioidlere kişisel toleransı olan hastalarda opioidlerden farklı bir mekanizma ile etkili analjezi sağlar. Ayrıca intraspinal opioid uygulaması kronik ağrı tedavisinde net bir ilerleme sağladığı halde ağrının tüm tiplerinde özellikle nörojenik ve deafferantasyon ağrılarında etkili değildir (9).

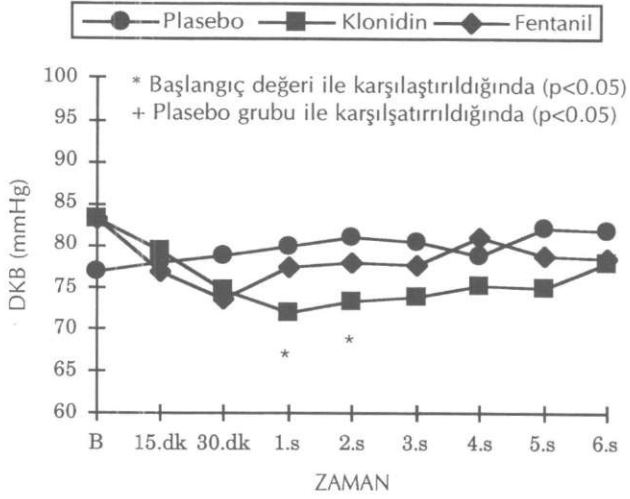
Klonidin ile yapılan çalışmalarda analjezik etki bakımından çelişkili bilgiler alınması, çalışmalarda kullanılan dozların, uygulama yollarının, anestezi yöntemlerinin, cerrahi girişimin, değerlendirme

skorlarının (VAS veya VS) farklılığından ya da çift-kör yapılmamasından kaynaklanıyor olabilir. Gordh ve ark (10), torakotomi geçiren hastalarda yaptığı çift-kör plasebo kontrollü çalışmasında 3 mcg/kg klonidin, meperidin dozunu azaltmadığını, bunun nedeninin de torakotomi ağrısının diğer operasyon ağrılarında çok daha şiddetli olmasından kaynaklandığını öne sürmektedirler. Bu araştırmacı bu nedenle klonidin şiddetli postoperatif ağrıya etkisiz olacağını savunmaktadır. Bizim bu çalışmamızda 2 mcg/kg klonidin epidural uygulanması postoperatif dönemde 30 dakikada yeterli analjezi oluşturmuş ve etkisi 381.33 ± 63.16 dakika sürmüştür. Daha önceki çalışmalarda epidural klonidin analjezinin 15 dakikada başladığı ve 3 - 6 saat kadar sürdüğü bildirilmiştir (8, 9, 10, 11). Bizim çalışmamızda, epidural 1.5 mcg/kg fentanil uygulaması ile analjezi 15 dakikada başlayarak 200.71 ± 27.98 dakika sürmüştür. Daha önceki çalışmalarda da epidural fentanil ile analjezinin 15 dakikada başladığı ve analjezinin ortalama 114 ± 26 dakika ve ortalama 2.6 - 4 saat sürdüğü bildirilmiştir (13, 14).

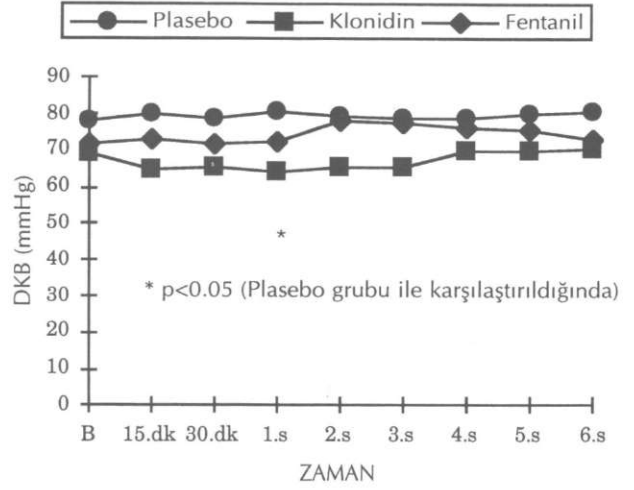
İnsanlarda intraspinal uygulanan Klonidin başlıca yan etkisi hipotansiyondur ve bu etki kanser hastalarında intratekal Klonidin uygulamasını kısıtlayabilir. Eisenach ve ark. kan basıncında klonidine bağlı düşmelerin 400-600 mcg.' da daha belirgin olmasına karşın 700-900 mcg.' da daha az olduğunu, bunun da yüksek dozlarda Klonidin periferik damarlardaki vazokonstriktör etkilerinin santral hipotansif etkilerini karşılmasına bağlı olduğunu belirtmektedirler. Yani Klonidin kan basıncını periferik



Şekil 3: Grupların Sistolik Kan Basıncı Değişiklikleri



Şekil 4: Grupların Diastolik Kan Basıncı Değişiklikleri



Şekil 5: Grupların Nabız Sayısı Değişiklikleri

bir etkiyle arttırılabileceği için plazma konsantrasyonunu arttırılarak hipotansiyon azaltılabilir ki bu ya intratekal dozaj arttırılarak ya da epidural uygulama ile sağlanabilir (12, 15). Bizim uyguladığımız dozlarda da 30. dakikadan itibaren 3. saate kadar anlamlı hipotansiyon olmuş fakat tedavi gerektirmemiştir. Fentanil grubunda ise kan basıncında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Klonidin kalp hızını santral ve direkt kardiyak mekanizmalarla düşürür. Santral etkisi minör seviyededir, iyi tolere edilir. Kardiyak etkisi iletim sistemi üzerindedir ki bu etki özellikle önceden iletim bozuklukları olan hastalarda tehlikeli disritmilere ve ileri bradikardiye neden olabilir (9, 16). Bizim hastalarımızda bu tip yan etkiler ortaya çıkmadı. Fakat bu çalışmalardakine benzer şekilde klonidine bağlı olarak nabız sayısında azalmalar gözlemlendi.

Klonidin uyguladığımız grupta karşılaştığımız yan etkilerden biri de 3. saate kadar uzayan anlamlı sedasyon idi. Muhtemelen alfa 2 adrenerejik reseptörlerin supraspinal stimülasyonu ile ortaya çıkan sedatif etki hiçbir dönemde ağrı ölçümlerini engelleyecek kadar ağır olmadı (8, 9, 11, 12).

Koyunlarda sistemik klonidin uygulaması doza bağlı olarak solunumsal ve kardiyovasküler depresyona bağlı olmaksızın periferik bir alfa 2 adrenoseptör aracılığı ile hipoksemi meydana getirir (17). Koyunlarda bu etkinin mekanizması bilinmemesine

rağmen bunun platelet agregasyonuna ve pulmoner mikroembolizme bağlı olduğu düşünülmektedir. Ön çalışmalar insanlarda olmasa da koyun plateletlerinde klonidin alışılmadık bir şekil ürettiğini göstermektedir. İnsanlarda iv veya epidural klonidin enjeksiyonu PaO₂ veya SaO₂'nu değiştirmez. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da Klonidin solunum depresyonu oluşturduğuna dair bir bulgu yoktur (12). Bu bulgu fentanile bağlı solunum depresyonu nedeni ile klonidin kullanımı için bir avantajdır. Epidural fentanil ile yapılan çalışmalarda solunum depresyonu ve hiperkarbi bildirilmemiştir (14). Fakat intraspinal narkotiklerin kaşınıtı, bulantı - kusma, üriner retansiyon, sedasyon ve çok nadir olarak da solunum depresyonuna yol açtığı bildirilmektedir (18). Bizim uyguladığımız 1.5 mcg/kg epidural fentanil ile bu sayılan yan etkileri gözlemedik.

Sonuç olarak, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan opioidlerin kaşınıtı, bulantı - kusma, idrar retansiyonu, sedasyon ve nadirde olsa solunum depresyonu gibi yan etkilerine karşın, epidural klonidin hipotansiyon ve sedasyon gibi yan etkileri gözönünde bulundurularak yaşlılar, iskemik kalp hastalığı olanlar ve intravasküler volüm açığı olan hastalar uygulama dışı bırakılarak postoperatif ağrı tedavisinde uygulanabilir bir yöntem olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Alexander JI, Hill RG: Postoperative pain control. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987; 56-82.
2. Cousins MJ, Cherry DA, Gourlay GK: Acute and chronic pain: Use of spinal opioids. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Philadelphia, JB Lippincott, 1988, pp 955-1029.
3. Fields HL, Basbaum AI: Endogenous pain control mechanism. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984, pp 141-152.
4. Jaffe JH, Martin WR: Opioid analgesics and agonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al. The pharmacological basis of therapeutics. New York, Macmillan Publishing Company, 1985, pp 491-531.
5. Motsch J, Graber E, Ludwig K: Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double-blind study. *Anesthesiology* 73: 1067-73, 1990.
6. Maria IC, Eisenach JC: Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology* 71: 418-25, 1989.
7. Rostaing S, Bonnet F, Levron JC et al: Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology* ,75:420-5, 1991.
8. Bonnet F, Boico O, Rostaing S et al: Clonidine induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology*, 72: 423-7, 1990.
9. Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C et al: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain : phase I . *Anesthesiology* 71: 647-52 ,1989
10. Gordh T: Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Anesth Scand.* 32:702-9 ,1988.
11. Bonnet F, Boico O, Rostaing S et al: Postoperative analgesia with extradural clonidine . *British Journal Anaesthesia*, 63:465-9,1989.
12. Eisenach JC, Lysac SZ, Viscomi CM: Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. *Anesthesiology* 71: 640-6 ,1989.
13. Lawrence J, Saidman MD : Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 61: 276-310, 1984.
14. Melendez JA, Cirella VN, Delphin ES; Lumbar epidural fentanyl analgesia after thoracic surgery. *Journal of Cardiothoracic anaesthesia* 3 (2); 150-3: 1989.
15. Eisenach JC, Tong C: Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha-adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 74: 766-71, 1991.
16. Maze M, Tranquilli W: Alpha -2 adrenergic agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 74: 581-605, 1991.
17. Eisenach JC, Castro MI, Dewan DM, et al: Epidural clonidine analgesia in obstetrics: sheep studies. *Anesthesiology*, 70: 51-6, 1989.
18. Littrell RA : Epidural analgesia. *American Journal of Hospital Pharmacy.* 48 (11): 2460 - 2474, 1991.